

イソクマリン誘導体の水素化アルミニウムリチウムによる還元反応ならびに1-アルコキシイソクロマン誘導体の反応性に関する研究

著者	石川 忠興
号	215
発行年	1982
URL	http://hdl.handle.net/10097/15207

論文内容要旨

イソクマリン誘導体の水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4) による還元についてはこれまでに多くの報告があり、大きく二種類に分けられる。一つはイソクマリン誘導体 (3位および4位が二重結合) の還元でラクトンカルボニル基が還元されて2-ハイドロキシメチルフェニルアセトアルデヒド誘導体を与えること、¹⁾ もう一つは3,4-ジヒドロイソクマリン誘導体の還元で2-ハイドロキシメチルフェネチルアルコール誘導体およびイソクロマン誘導体を与えることである。^{2),3)} また大和ら³⁾ は8-アセトキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン誘導体 [diacetylphyllodulcin (**1b**)] を LiAlH_4 で還元したのち、エタノールで再結晶してイソクロマン誘導体 [3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-8-hydroxyisochroman (**3**)] および1-エトキシイソクロマン誘導体 [1-ethoxy-8-hydroxy-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) isochroman (**5**)] を得ている。

最近、生理活性を有するイソクロマン誘導体の合成に関する報告によると、**3**⁴⁾ が強い甘味を有することを、1-アミノアルキルイソクロマン誘導体⁵⁾ が抗うつ作用および鎮痛作用を有することを、さらにスピロ [イソクロマン-4,4'-ピペリジン] 誘導体⁶⁾ が抗うつ作用および抗アレルギー作用を有することが判ってきた。

著者は前述の大和らの研究を追試する過程で、3,4-ジヒドロイソクマリン誘導体の8位にアセトキシ基あるいは水酸基を有する化合物を LiAlH_4 で還元すると、1,8-ジハイドロキシイソクロマン誘導体を得られることを認めた。この事実は3,4-ジヒドロイソクマリン誘導体の8位にアセトキシ基あるいは水酸基をもたない化合物の還元の際には認められなかった。さらにイソクマリン誘導体の8位のアセトキシ基あるいは水酸基の隣接基効果を証明するために若干の関連化合物について検討し、その反応機構を明らかにした。また、1-ハイドロキシイソクロマン誘導体は不安定であり、このものをエタノールと加熱すると1-エトキシイソクロマン誘導体へ移行することが判った。1-エトキシイソクロマン誘導体は種々の求核試薬に対して反応性を有し、相当する1-置換イソクロマン誘導体を与える。

著者は1-エトキシイソクロマン (**9**) の反応性とその反応機構を解明し、それによって得られた知見および1-置換イソクロマン誘導体をイソクロマン骨格を有する生理活性化合物合成のために応用することを最終目的として本研究を行った。

本論文はこれらの経過と結果を示すものであり、以下にその概略を述べる。

第1章に於てラクトンカルボニル基の還元におけるペリ位置換基効果⁷⁾ について述べる。すなわち8-ハイドロキシあるいは8-アセトキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン誘導体 (**1b** あるいは **1c**) を LiAlH_4 で還元すると1-ハイドロキシイソクロマン誘導体 (**2**) が得られる反応機構

について検討した。その結果 **2** を得るためには、3,4-ジヒドロイソクマリン誘導体の 8 位に水酸基あるいはアセトキシ基が必須であることを明らかにした。また、同様の効果は 3,4 位が不飽和である 8-ヒドロキシイソクロマン誘導体 (**6**) の還元においても認められ、この場合には 2-ホルミルベンジルケトン誘導体 (**7**) を得た。

以上の事実より、これらの反応については次のように考えた。すなわち、イソクロマン誘導体の 8 位のアセトキシ基あるいは水酸基、ラクトンカルボニル基および還元剤との三者の間で安定なアルミニウム錯体を形成する。そのために 1-ヒドロキシイソクロマン誘導体 が得られると考えた。この考察は、別途に行った実験結果によってさらに確認された。すなわち、8-hydroxy-3-phenyl-3,4-dihydroisocoumarin (**1c**) と塩化マグネシウムとの混合物にメタノール性アンモニアを加えることにより合成したマグネシウムキレート化合物 (**8**) を LiAlH_4 で還元すると、選択的に 1,8-ジヒドロイソクロマン誘導体 (**2c**) を得た。

次に第 2 章に於て 1-エトキシイソクロマン (**9**) と求核試薬との反応について論ずる。すなわ

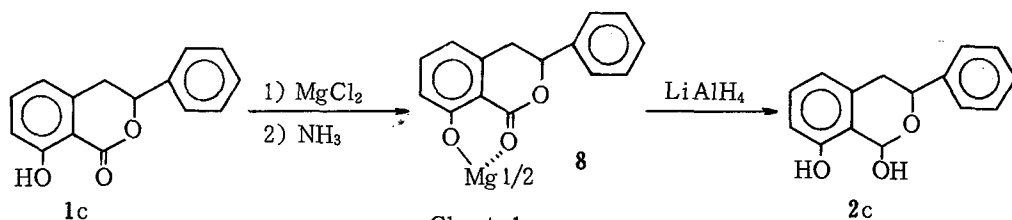
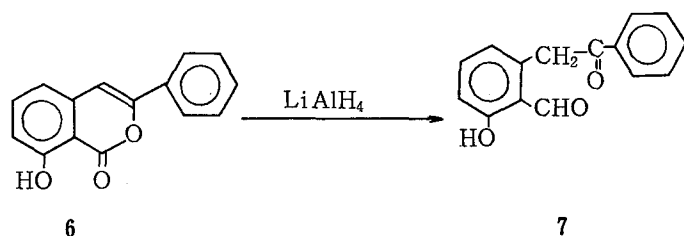
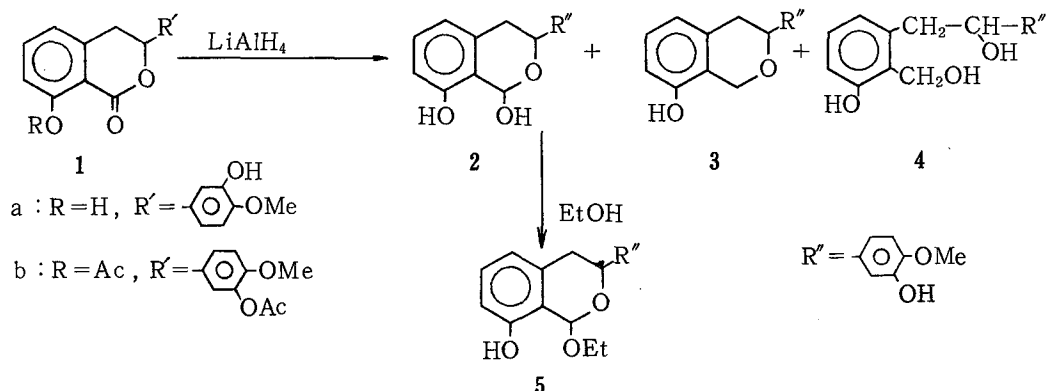
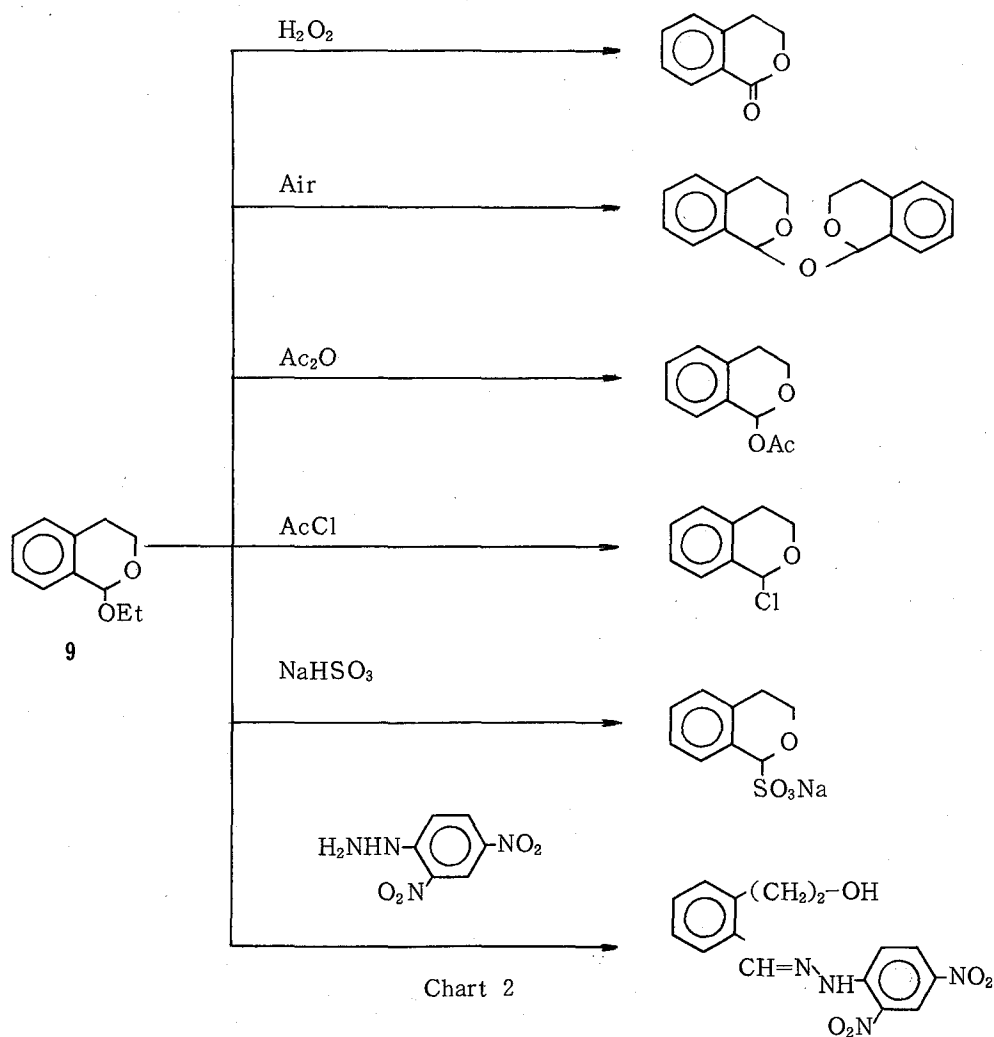


Chart 1

ち、**9**は1-アルコキシイソクロマン誘導体の中で最も基本的な化合物であり、ベンズアルデヒドの分子内アセタールとみなされる。そこでアセタールとしての反応性を有していることが予想された。アセタールおよびケタールと求核試薬との反応については以下の報告がある。Krasnaya ら⁸⁾はプロピオンアルデヒドジエチルアセタールとアセチルアセトンとの反応で3-(1-エトキシエチル)-2,4-ペンタジオンを得ている。Groebel ら⁹⁾は1,1,4,4-テトラメトキシ-1,4-ジヒドロベンゼンと求核試薬との反応について報告している。さらにOlah ら¹⁰⁾はジメトキシメタンを酸性触媒下アルコール誘導体と反応させ、モノメトキシメチルエーテル誘導体を得たと報告している。一方、化合物(**9**)の反応性に関する例はRieche ら¹¹⁾の報告のみである(Chart 2)。



著者は **9** と種々の求核試薬との反応について検討した。その結果を次に要説する。

1. **9** とアルコールおよびチオールとの反応¹²⁾：第3アルコールを除いた以外は、対応する1-アルコキシイソクロマンおよび1-イソクロマニルアルキルスルフィド誘導体を得た。
2. **9** とフェノール誘導体との反応¹²⁾：触媒を使用しない場合には、フェノール誘導体のベンゼン環上にイソクロマニル基が置換した成績体を得た。一方、ルイス酸として三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート存在下での反応では、1-phenoxisochromanを得た。
3. **9** と芳香族エーテルとの反応¹²⁾：**9** と1,3-ジメトキシベンゼンとの反応では、4-(1-isochromanyl)-1,3-dimethoxybenzene および4,6-di-(1-isochromanyl)-1,3-dimethoxybenzeneを得た。しかし、アニソールなどのモノアルコキシベンゼンは**9** と反応しなかった。
4. **9** とアミンとの反応^{13), 14)}：**9** と脂肪族アミンとの反応においてN-アルキル-1-イソクロマニルアミン誘導体を得た。**9** と芳香族アミンとの反応においては、イソクロマニル基がアミン基あるいはベンゼン環上に置換したN-(1-イソクロマニル)アニリンあるいは4-(1-イソクロマニル)アニリン誘導体を得た。
5. **9** とアミドとの反応¹⁴⁾：**9** とカルボキサミドあるいはスルホンアミドとの反応の場合、イソクロマニル基が窒素原子に置換した成績体を得た。**9** とチオアミドとの反応の場合、イソクロマニル基がチオアミドのイオウ原子に置換した成績体を得た。
6. **9** と活性メチレンを有する化合物との反応¹⁵⁾：マロン酸ジエチル、アセチルアセトンおよびシクロヘキサノンなどの活性メチレンと反応し、対応する1-置換イソクロマン誘導体を得た。また、ジケテンと反応して、ethyl 2-(1-isochromanyl) acetoacetateを得た。この反応において四塩化チタンの存在下では、ethyl 4-(1-isochromanyl)-3-oxobutanateを得た。
7. **9** と複素環化合物との反応¹⁴⁾：ピロール、フランおよびイミダゾールなど5員環化合物およびウラシルの6員環化合物との反応では**9** の1位にヘテロ環が1個導入された1-モノ置換イソクロマン、あるいは2個導入されイソクロマン環が開環した2-(diheterocyclic methyl)-phenethyl alcohol 誘導体を得た。

また第3章に於てイソクロマン誘導体の環変換反応について論ずる。すなわち、第2章において得たN-ベンジル-1-イソクロマニルアミン誘導体または活性メチレン化合物はイソキノリン、ナフタレンあるいはアントラセン誘導体へ変換することが判った。

1. 4-ベンジルイソキノリン誘導体の合成¹³⁾：**9** とベンジルアミンとの反応からN-benzyl-1-isochromanylamineを得た。このものを200-220°に加熱すると、4-benzylisoquinoline および4-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolineへ移行する。この反応は**9** とベンジルアミン誘導体との反応に特有のものである。その生成機構を明らかにした。
2. 2-アルキル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成¹⁴⁾：**9** とフェネチルア

ミンとの反応で、N-phenethyl-1-isochromanylamine (10)を得た。このものを水素化ホウ素ナトリウムで還元し、2-(2-hydroxyethyl)-N-phenethylbenzylamine (11)へ導き、さらにジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) で処理して 2-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (12)を得た。この方法により 2-アルキル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は容易に合成することができる。

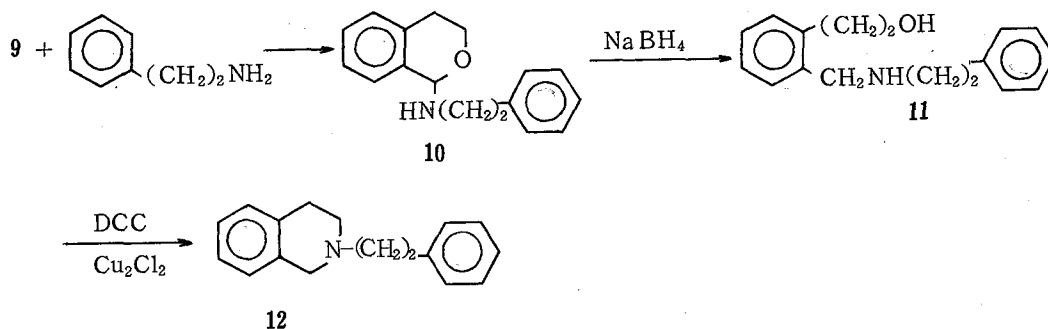
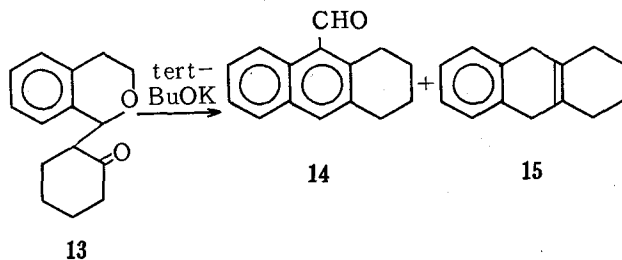


Chart 3

3. ナフタレン誘導体の合成¹⁵⁾: 第2章で得た diethyl isochromanylmalonate をナトリウムエトキサイドあるいはカリウム tert-ブトキサイドで処理すると, ethyl 1,4-dihydro-2-naphthoate および少量の ethyl 2-naphthoate を得た。この変換反応を他の関連化合物についても検討し、ナフタレン誘導体を得た。さらに、これらの生成機構を考察した。

4. アントラセンおよびスピロ型化合物の合成¹⁶⁾: 第2章で得た 2-(1-isochromanyl) cyclohexanone (13) をカリウム tert-ブトキサイドで処理すると、9-formyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracene (14) および 1,2,3,4,9,10-hexahydroanthracene (15) を得た。一方、2-(1-isochromanyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (16) をカリウム tert-ブトキサイドで処理すると、2'-hydroxy-1-oxospiro [1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,3'-(1',2',3',4'-tetrahydronaphthalene)] (17) を得た。



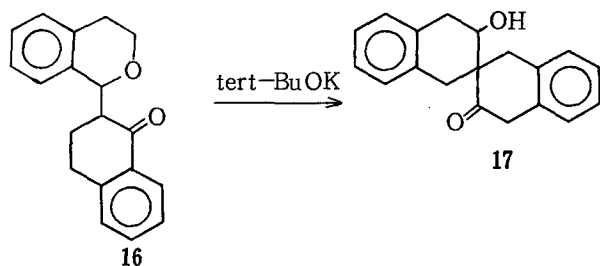
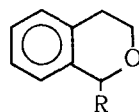
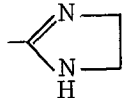
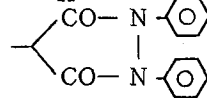


Chart 4

最後に第4章に於て1-エトキシイソクロマン(9)を原料とした生理活性化合物の合成について述べる。すなわち、著者は以上の知見に基づきTable Iに示す化合物を合成し、その薬理作用を検討した。その結果、イソクロマン誘導体の中には生理活性を有する化合物もあり、イソクロマンル基は薬物の坦体部として有望な置換基であることを認めた。

Table I. 1-Substituted Isochroman Derivatives



R	薬理作用	R	薬理作用
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$	抗アセチルコリン 抗ヒスタミン	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	ヒスタミン 遊離抑制
$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$	筋弛緩	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}^{\text{Me}}_{\text{Me}})_2$	抗アセチルコリン
$-\text{NH}\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	—	$-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{Me}}-(\text{CH}^{\text{Me}}_{\text{Me}})_2 + \text{Br}^-$	抗アセチルコリン
	—	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}^{\text{Me}}_{\text{Me}})_2$	血圧降下
	—	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{Me}}-(\text{CH}^{\text{Me}}_{\text{Me}})_2 + \text{Br}^-$	抗アセチルコリン

参 考 文 献

- 1) J. N. Chatterjea, Chem. Ber., **91**, 2636 (1953); J. N. Chatterjea, B. K. Banerjee, H. C. Jha, Chem. Ber., **98**, 3279 (1965); R. L. Vaulx, F. N. Jones, C. R. Hauser, J. Org. Chem., **29**, 1387 (1967).
- 2) S. Siegel, S. Coburn, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5494 (1951); 富田裕, 日化, **81**, (1960); V. I. Bendall, S. S. Dharmshi, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, **1972**, 2732.
- 3) 大和正利, 北村武夫, 橋垣国子, 桑野泰代, 芳田典子, 小山鷹二, 薬誌, **92**, 367 (1972).
- 4) M. Yamato, K. Hashigaki, Chem. Senses Flavour, **4**, 35 (1979).
- 5) 岡良和, 特開, 昭 52-83846 (1977).
- 6) W. J. Haulihan, J. Nadelson, U. S. Patent, 3686186 (1970); M. Yamato, K. Hashigaki, M. Ikeda, H. Ohtake, K. Tasaka, J. Med. Chem., **24**, 194 (1981).
- 7) M. Yamato, T. Ishikawa, T. Nagamatsu, S. Yoshikawa, T. Koyama, Chem. Pharm. Bull., **28**, 723 (1980).
- 8) Zh. A. Krasnaya, S. S. Yufit, V. F. Kucherow, Izv. Akad. Nauk SSSR., Ser. Khim., **1976**, 1104.
- 9) B. T. Groebel, E. Konz, H. Millauer, R. Pistorius, Synthesis, **1979**, 604.
- 10) G. A. Olah, A. Husain, B. G. B. Gupta, R. Pistorius, Synthesis, **1981**, 471.
- 11) A. Rieche, E. Schmitz, Chem. Ber., **89**, 1254 (1956).
- 12) M. Yamato, T. Ishikawa, T. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull., **28**, 2967 (1980).
- 13) M. Yamato, T. Ishikawa, T. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull., **29**, 720 (1981).
- 14) M. Yamato, T. Ishikawa, S. Yamada, Chem. Pharm. Bull., **30**, 843 (1982).
- 15) T. Ishikawa, M. Yamato, Chem. Pharm. Bull., 「受理」.
- 16) M. Yamato, T. Ishikawa, Chem. Pharm. Bull., 投稿中.

審 査 結 果 の 要 旨

本研究はイソクマリン誘導体の水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4) による還元反応ならびにその間に得られる 1-アルコキシイソクロマン誘導体の新しい反応を検討したものである。

イソクマリン系化合物は広く天然物中に存在しており生物活性を示すものも多い。同時にそれらの反応に関する研究も多く知られているが、 LiAlH_4 による還元反応に於て、大和らは 8-アセトキシ-3,4-ジヒドロイソクマリンから 2-エトキシ-8-ヒドロキシイソクマリンを得ている。著者はこの反応をさらに詳しく検討した結果、この反応は 8 位水酸基の影響が大きいことを明らかにできた。

すなわち、ラクトンカルボニル基の隣接位である 8 位に水酸基またはアセトキシ基を有するイソクマリンおよび 3,4-ジヒドロイソクマリン誘導体を LiAlH_4 で還元すると、それらの水酸基またはアセトキシ基は反応中に還元剤に対して安定な Al-錯体を形成するために反応が制御される。つまりイソクマリン誘導体からは 2-ホルミル-3-ヒドロキシベンジルケトンが、ジヒドロイソクマリンからは 1,8-ジヒドロキシイソクロマンが生成する。

この間得られる 1-エトキシイソクロマンはエトキシ基に親電子性を有しており、アルコール、フェノール、芳香族エーテル、アミン、アミドさらに活性メチレン等の求核性を有する化合物と容易に反応することを明らかにした。

また、1-エトキシイソクロマンとベンジルアミンとを加熱すると 1-ベンジルイソキノリンおよび 4-ベンジル-テトラヒドロイソキノリンを与える。さらに活性メチレンとの反応成績体、たとえば 1-イソクロマニルマロン酸エステルを環変換せしめ、ナフタリンカルボン酸誘導体を得る、興味ある反応を見出した。

その他、1-エトキシイソクロマンのこれらの新反応による成績体について薬理作用を検討した結果、たとえば、1-ジイソプロピルアミノエトキシカルボニルメチル-3,4-ジヒドロイソクロマンに強い抗アセチルコリン作用を示すことが判明した。

以上、本研究はイソクマリン誘導体の還元反応ならびにその成績体 3,4-ジヒドロ-1-エトキシイソクロマンの反応性を開拓した、新知見を含むものであり、学位論文として適当と認める。